

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 961 956**

51 Int. Cl.:

C07C 213/00 (2006.01)
C07C 213/08 (2006.01)
C07C 215/54 (2006.01)
C07C 217/62 (2006.01)
C07C 217/72 (2006.01)
C07C 225/10 (2006.01)
C07C 211/27 (2006.01)
C07C 211/28 (2006.01)
C07B 57/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.07.2007** **E 21163457 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.10.2023** **EP 3868739**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol**

30 Prioridad:

24.07.2006 EP 06015338

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.03.2024

73 Titular/es:

GRÜNENTHAL GMBH (100.0%)
Zieglerstrasse 6
52078 Aachen, DE

72 Inventor/es:

HELL, WOLFGANG;
ZIMMER, OSWALD;
BUSCHHMANN, HELMUT HEINRICH;
HOLENZ, JÖRG y
GLADOW, STEFAN

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 961 956 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol

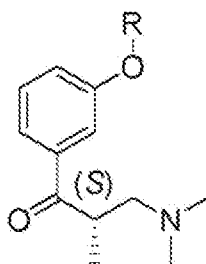
- 5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol.

Una clase de ingredientes activos que tienen excelente eficacia analgésica y muy buena tolerabilidad son los compuestos de dimetil-(3-aril-butil)-amina sustituida, que se conocen, entre otros, por el documento EP 0 693
10 475. En particular, el (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol ha demostrado ser un candidato muy prometedor para el desarrollo de un analgésico en ensayos clínicos.

Por lo tanto, un objeto de la presente invención era proporcionar un procedimiento que permita la preparación de (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol por una ruta corta con buen rendimiento global en
15 condiciones ambientalmente aceptables.

En particular, en el procedimiento de la presente invención todos los estereocentros pueden establecerse mediante el control del sustrato con la formación casi exclusiva de un solo diastereómero, ahorrando así etapas de purificación complicadas para separar los estereoisómeros y costosos reactivos, catalizadores o ligandos
20 quirales. Como no se forman productos secundarios no deseados en el procedimiento de la presente invención, cada lote puede funcionar a su capacidad óptima.

El objeto de la presente invención se logra proporcionando un procedimiento para preparar (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol, o una sal de adición de ácido del mismo, que comprende la etapa de
25 (a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (I),



(I),

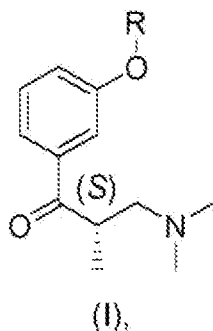
en donde R representa metilo o bencilo, con haluro de etilmagnesio en un medio de reacción inerte en
30 condiciones de Grignard.

Preferiblemente R en la fórmula general (I) representa metilo. Por lo tanto, muy preferiblemente se hace reaccionar (S)-3-(dimetilamino)-1-(3-metoxifenil)-2-metilpropan-1-ona con haluro de etilmagnesio en un medio de reacción inerte en condiciones de Grignard.
35

Preferiblemente se usa bromuro de etilmagnesio o cloruro de etilmagnesio como haluro de etilmagnesio en la etapa a).

La reacción según la etapa (a) se lleva a cabo preferiblemente en un medio de reacción inerte, preferiblemente en un éter orgánico, por ejemplo, seleccionado del grupo que consiste en éter dietílico, tetrahydrofurano, 2-metiltetrahydrofurano, terc-butil metil éter o cualquier mezcla de los mismos. La reacción se lleva a cabo en particular preferiblemente en tetrahydrofurano con cloruro de etilmagnesio en una concentración de 0,5 M a 2 M del cloruro de etilmagnesio. En particular preferiblemente la reacción se lleva a cabo en una concentración de 1 M o 2 M del cloruro de etilmagnesio.
40

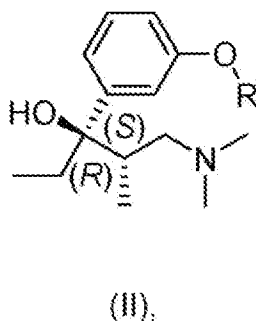
Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para preparar (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol, o una sal de adición de ácido del mismo, que comprende la etapa de (a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (I),
45



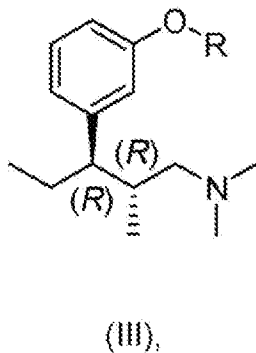
en donde R representa metilo o bencilo, con haluro de etilmagnesio en un medio de reacción inerte en condiciones de Grignard,

5

(b) transferir el compuesto así obtenido de fórmula general (II),



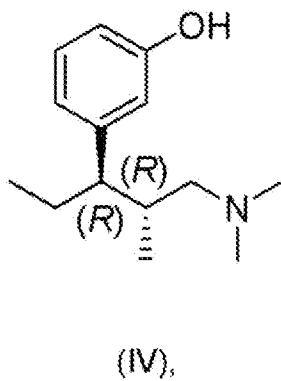
10 en donde R tiene el significado definido anteriormente, a un compuesto de fórmula general (III),



en donde R tiene el significado definido anteriormente, opcionalmente en forma de una sal de adición de ácido,

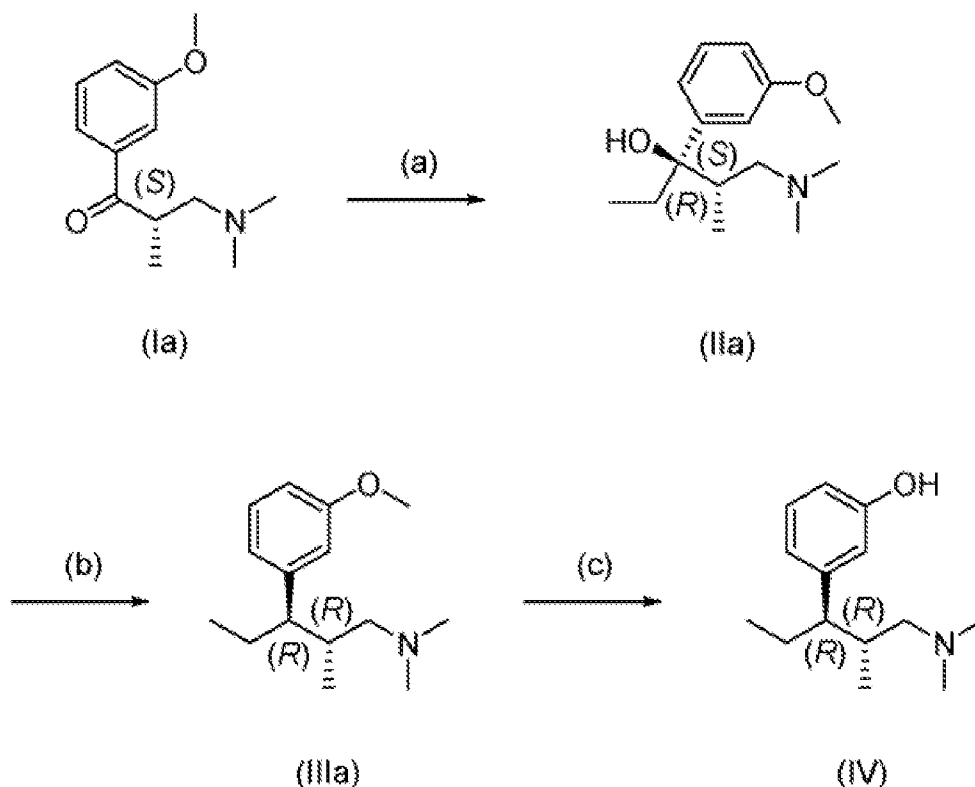
15

(c) desproteger el compuesto de fórmula general (III) así obtenido para obtener (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol de fórmula (IV),



(d) opcionalmente convertir el (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol así obtenido en una sal de adición de ácido.

- 5 Preferiblemente R representa metilo en las fórmulas generales (I), (II) y (III). Por lo tanto, la (S)-3-(dimetilamino)-1-(3-metoxifenil)-2-metilpropan-1-ona (Ia) se transforma en (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol mediante la siguiente secuencia de etapas (esquema 1).



Esquema 1.

En el caso en que R representa metilo en la fórmula general (III), el compuesto (IIIa) se hace reaccionar preferiblemente con ácido bromhídrico o ácido metanosulfónico y metionina o hidruro de diisobutilaluminio en un medio de reacción, preferiblemente en un medio de reacción seleccionado del grupo que consiste en éter dietílico, tetrahidrofurano, tolueno, 2-metiltetrahidrofurano, dioxano, terc-butil metil éter y mezclas de los mismos para dar el (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol de fórmula (IV).

En el caso en que R representa -alquilen C₁₋₃-fenilo (es decir, bencilo), se hace reaccionar un compuesto de fórmula general (III) con ácido bromhídrico o hidruro de diisobutilaluminio en un medio de reacción, preferiblemente en un medio de reacción seleccionado del grupo que consiste en éter dietílico, tetrahidrofurano, tolueno, 2-metiltetrahidrofurano, dioxano, terc-butil metil éter y mezclas de los mismos, o en presencia de hidrógeno y al menos un catalizador, preferiblemente en presencia de al menos un catalizador basado en paladio o platino, más preferiblemente en presencia de paladio sobre carbón, en un medio de reacción, preferiblemente en un medio de reacción seleccionado del grupo que consiste en éter dietílico, tetrahidrofurano, tolueno, 2-metiltetrahidrofurano, dioxano, terc-butil metil éter y mezclas de los mismos para producir el (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol de fórmula (IV).

En otra realización de la presente invención, el agente de desprotección según la etapa c) del procedimiento de la invención se selecciona del grupo que consiste en yodotrimetilsilano, etilsulfuro de sodio, yoduro de litio y ácido bromhídrico, preferiblemente ácido bromhídrico.

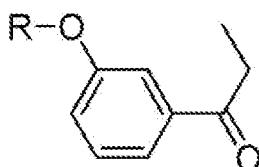
El compuesto (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol puede estar presente en forma de una sal de adición de ácido, de modo que se puede usar cualquier ácido adecuado capaz de formar dicha sal de adición.

La conversión del compuesto (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol en una sal de adición correspondiente por reacción con un ácido adecuado se puede realizar de una manera bien conocida por los

expertos en la técnica. Los ácidos adecuados incluyen, pero no se limitan a ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido glutámico y ácido aspártico. En una realización preferida, la sal de adición de ácido es la sal de hidrocioruro.

La formación de la sal se puede realizar preferiblemente en un disolvente adecuado que incluye éter dietílico, éter diisopropílico, acetatos de alquilo, acetona, 2-butanona o cualquier mezcla de los mismos. También preferiblemente, se puede usar la reacción con trimetilclorosilano en un disolvente adecuado para la preparación de la sal de adición de hidrocioruro.

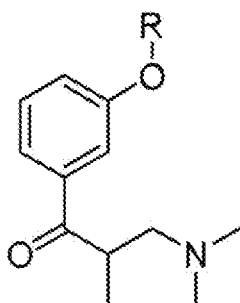
Preferiblemente, un compuesto de fórmula general (I) se puede obtener (a') haciendo hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (V),



(V),

en donde R representa metilo o bencilo, con hidrocioruro de dimetilamina y paraformaldehído en un medio de reacción inerte en condiciones de Mannich y

(a'') posterior resolución del compuesto así obtenido de fórmula general (VI),



(VI),

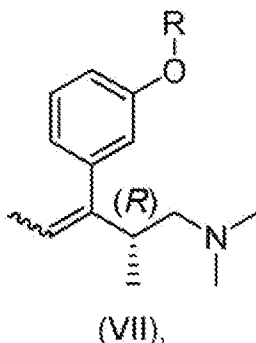
en donde R tiene el significado definido anteriormente.

Preferiblemente R representa metilo en las fórmulas generales (V) y (VI). Por lo tanto, la 1-(3-metoxifenil)propan-1-ona se convierte en 3-(dimetilamino)-1-(3-metoxifenil)-2-metilpropan-1-ona (VIa) con hidrocioruro de dimetilamina y paraformaldehído en un medio de reacción inerte en condiciones de Mannich.

Preferiblemente, la resolución en la etapa (a'') se lleva a cabo haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general (VI) con un ácido quiral seleccionado del grupo que consiste en ácido L-(-)-dibenzoiltartárico, ácido L-(-)-dibenzoiltartárico·H₂O y ácido D-(-)-tartárico, posterior separación de la sal así obtenida y liberación del correspondiente compuesto de fórmula general (I) en forma de base libre.

Se prefiere que la resolución se lleve a cabo en un medio de reacción alcohólico seleccionado del grupo que consiste en metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol y cualquier mezcla de los mismos o en una mezcla de un medio de reacción alcohólico seleccionado del grupo que consiste en metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol y acetona.

Preferiblemente, la transferencia según la etapa (b) se lleva a cabo (b') sometiendo el compuesto de fórmula general (II) a deshidratación y (b'') hidrogenación del compuesto de fórmula general (VII) así obtenido,



en donde R representa metilo o bencilo, usando un catalizador adecuado en un medio de reacción inerte en presencia de hidrógeno.

5

Preferiblemente R representa metilo en el compuesto de fórmula general (II). Por lo tanto, el (2S,3R)-1-(dimetilamino)-3-(3-metoxifenil)-2-metilpentan-3-ol se transfiere a la (2R,3R)-3-(3-metoxifenil)-N,N,2-trimetilpentan-1-amina por deshidratación (etapa (b')) y posterior hidrogenación (etapa (b'')).

10 Preferiblemente, la hidrogenación en la etapa (b'') se realiza mediante catálisis homogénea en presencia de hidrógeno después de la etapa de deshidratación (b'). El hidrógeno está preferiblemente en forma gaseosa, aunque también es posible que al menos una parte del mismo esté disuelto en una fase líquida.

15 Preferiblemente, el catalizador homogéneo usado para la hidrogenación en la etapa (b'') según la presente invención es un complejo de metal de transición de rodio, iridio o rutenio, en particular preferiblemente un complejo de metal de transición de rodio o iridio, más en particular un complejo de metal de transición de rodio con ligandos de difosfina.

20 Los ligandos de difosfina que preferiblemente se pueden utilizar, por ejemplo, son conocidos de las siguientes referencias bibliográficas: a) H. Brunner, W. Zettlmeier, Handbook of Enantioselective Catalysis. VCH Weinheim, 1993, vol. 2; b) R. Noyori et al. en Catalytic Asymmetric Synthesis, Segunda Edición (I. Ojima, Ed.), Wiley-VCH, Weinheim, 2000; c) E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto (Eds.), Comprehensive Asymmetric Catalysis Vol I-III, Springer Berlin, 1999, y las referencias citadas en estos.

25 En particular preferiblemente, el catalizador se elige del grupo que consiste en rodio (-)-DIPAMP [(R,R)-(-)-1,2-Bis[(2-metoxifenil)(fenil)fosfino]etano], rodio (+)-DIPAMP [(S,S)-(+)-1,2-Bis[(2-metoxifenil)(fenil)fosfino]etano], rodio R-Solphos [R-(+)-N,N'-dimetil-7,7'-bis(difenilfosfino)-3,3',4,4'-tetrahidro-8,8'-bi-2H-1,4-benzoxazina] y rodio S-Solphos [S-(-)-N,N'-dimetil-7,7'-bis(difenilfosfino)-3,3',4,4'-tetrahidro-8,8'-bi-2H-1,4-benzoxazina]. Los parámetros de reacción para la hidrogenación homogénea en la etapa (b''), tales como por ejemplo la presión, temperatura o tiempo de reacción, pueden variar en un amplio intervalo.

30

Preferiblemente, la temperatura durante la hidrogenación homogénea en la etapa (b'') puede ser en cada caso de 0 a 250°C, en particular preferiblemente de 10 a 40°C y muy en particular preferiblemente de 15 a 25°C.

35 La hidrogenación homogénea en la etapa (b'') se puede llevar a cabo preferiblemente a presión reducida, a presión normal o a presión elevada, preferiblemente en el intervalo de 0,01 a 300 bar. Se prefiere en particular llevar a cabo las reacciones a presión en el intervalo de 3 a 20 bar, en particular de 8 a 12 bar.

40 El tiempo de reacción puede variar dependiendo de diversos parámetros, tales como por ejemplo la temperatura, presión, naturaleza del compuesto que se va a hacer reaccionar o las propiedades del catalizador, y lo puede determinar el experto en la técnica para el procedimiento en cuestión usando ensayos preliminares.

45 La etapa de deshidratación (b') preferiblemente es catalizada por ácido. Preferiblemente, el ácido se selecciona del grupo que consiste en ácido fórmico, ácido clorhídrico, ácido acético, ácido sulfúrico, ácido bromhídrico, ácido metanosulfónico o cualquier mezcla de los mismos. Es preferible que el ácido se emplee en una concentración elevada. En particular preferiblemente la concentración del ácido clorhídrico es > 20%, preferiblemente > 30%, en particular preferiblemente > 35 % en peso. Alternativamente, el ácido también se puede usar en forma gaseosa.

50 Los compuestos de fórmula general II y VII usados en la etapa (b') según la presente invención están preferiblemente en fase líquida y, para ese fin, preferiblemente se mezclan o se disuelven en un medio de reacción que es líquido en las condiciones de reacción particulares.

Ejemplos de medios de reacción adecuados son agua, ácido acético, ácido fórmico, tolueno, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido bromhídrico, ácido metanosulfónico o cualquier mezcla de los mismos. Por supuesto, en los procedimientos según la invención también se pueden usar mezclas o sistemas multifásicos que comprenden dos o más de los líquidos mencionados anteriormente. También es posible una reacción en CO₂ supercrítico como disolvente.

Los parámetros de reacción para la deshidratación en la etapa (b'), tales como por ejemplo la presión, temperatura o tiempo de reacción, pueden variar en un amplio intervalo.

Es preferible que la temperatura de reacción en la etapa (b') esté entre 35 y 100°C, en particular preferiblemente entre 45 y 80°C, más en particular preferiblemente entre 50 y 60°C.

La etapa de deshidratación (b') se puede llevar a cabo preferiblemente a presión reducida, a presión normal o a presión elevada, preferiblemente en el intervalo de 0,01 a 300 bar. Se prefiere en particular llevar a cabo las reacciones a presión en el intervalo de 0,5 a 5 bar, en particular de 0,5 a 1,5 bar.

El tiempo de reacción puede variar dependiendo de diversos parámetros, tales como por ejemplo la temperatura, presión, naturaleza del compuesto que se va a hacer reaccionar o las propiedades del catalizador, y lo puede determinar el experto en la técnica para el procedimiento en cuestión usando ensayos preliminares. Es preferible que el tiempo de reacción de la etapa (b') sea entre 2 y 10 h, en particular preferiblemente entre 3 y 8 h, más en particular preferiblemente entre 4 y 6 h.

También es posible la extracción continua de muestras con el fin de vigilar la reacción, por ejemplo por métodos de cromatografía de gases, opcionalmente en combinación con la regulación de los correspondientes parámetros del procedimiento.

La concentración del ácido en el medio de reacción es preferiblemente de 20 a 26 M en el caso de ácido fórmico, de 5 a 18 M en el caso de ácido acético, de 8 a 14 M en el caso de ácido clorhídrico y de 4 a 36 M, más preferiblemente de 4 a 18 M, en el caso del ácido sulfúrico.

El compuesto particular de fórmula general (VII) obtenido se puede aislar y/o purificar por métodos convencionales conocidos por el experto en la técnica.

Alternativamente, la etapa de deshidratación (b') también se puede llevar a cabo en presencia de al menos un catalizador ácido, que se puede seleccionar preferiblemente del grupo que consiste en resinas de intercambio iónico, zeolitas, heteropoliácidos, fosfatos, sulfatos y opcionalmente óxidos metálicos mixtos.

El término catalizador en el contexto de la presente invención incluye tanto los propios materiales catalíticamente activos como los materiales inertes que están provistos de un material catalíticamente activo. Por consiguiente, el material catalíticamente activo se puede aplicar, por ejemplo, a un soporte inerte o puede estar presente en mezcla con un material inerte. Se considera soporte inerte o material inerte, por ejemplo, carbón y otros materiales conocidos por el experto en la técnica.

Los catalizadores adecuados y su preparación son conocidos de por sí por el experto en la técnica, por ejemplo de Venuto, P.B., *Microporous Mater.*, 1994, 2, 297; Hölderich, W.F., van Bekkum, H., *Stud. Surf. Sci. Catal.*, 1991, 58,631, Hölderich, W.F., *Proceedings of the 10th International Congress on Catalysis*, 1992, Budapest, Guzzi, L. et al. (editores), "New Frontiers in Catalysis", 1993, Elsevier Science Publishers, Kozhenikov, I.V., *Catal. Rev. Sci. Eng.*, 1995, 37, 311, Song, X., Sayari, A., *Catal. Rev. Sci. Eng.*, 1996, 38, 329. Las descripciones bibliográficas correspondientes se incorporan en el presente documento por referencia y forman parte de la descripción.

Para la deshidratación son adecuadas en particular las resinas de intercambio iónico que llevan grupos de ácido sulfónico.

Se prefieren resinas de intercambio iónico basadas en copolímeros de tetrafluoroetileno/éter de perfluorovinilo, opcionalmente en forma de sus nanocompuestos de sílice, como se describen, por ejemplo, en las publicaciones de la bibliografía de Olah et al. *Synthesis*, 1996, 513-531 y Harmer et al. *Green Chemistry*, 2000, 7-14, cuyas descripciones correspondientes se incorporan en el presente documento por referencia y forman parte de la descripción. Los productos correspondientes están disponibles comercialmente, por ejemplo con el nombre de Nafion®, y también pueden usarse en esta forma en los procedimientos según la presente invención.

Además, se prefieren resinas de intercambio iónico basadas en copolímeros de estireno/divinilbenceno, que pueden prepararse según procedimientos convencionales conocidos por el experto en la técnica.

Para la deshidratación se consideran en particular preferiblemente resinas de intercambio iónico que llevan grupos ácido sulfónico basadas en copolímeros de estireno/divinilbenceno, como las comercializadas, por

ejemplo, con la denominación Amberlyst® de Rohm & Haas y que también se pueden usar como tal en los procedimientos según la presente invención. Estas resinas de intercambio iónico se caracterizan en particular por su estabilidad frente al agua y los alcoholes, incluso a temperaturas elevadas, por ejemplo de 130 a 160°C.

- 5 El grado de reticulación y la estructura de estas resinas de intercambio iónico pueden variar. Por ejemplo, se pueden mencionar resinas de intercambio iónico macroporosas que tienen una distribución heterogénea del diámetro de poros, resinas de intercambio iónico isoporosas que tienen una distribución del diámetro de poros prácticamente uniforme, o resinas de intercambio iónico tipo gel que no tienen o prácticamente no tienen poros. En particular, las resinas macroporosas se pueden usar con particular ventaja para la catálisis heterogénea en fase líquida.

10 Las resinas macroporosas particularmente adecuadas que tienen un diámetro medio de poros de 20 a 30 nm y una concentración mínima de grupos activos de 4,70 a 5,45 equivalentes por kg de resina están disponibles comercialmente con los nombres Amberlyst® 15, Amberlyst® 35 y Amberlyst® 36 y por consiguiente también se pueden usar en los procedimientos según la presente invención.

15 Se prefiere igualmente llevar a cabo la deshidratación en presencia de un catalizador ácido basado en óxidos metálicos tales como, por ejemplo, SiO₂, Al₂O₃, TiO₂, Nb₂O₅, B₂O₃ o basado en óxidos metálicos mixtos tales como, por ejemplo, Al₂O₃/SiO₂ o Al₂O₃/B₂O₃.

20 Preferiblemente, la temperatura para la deshidratación (b') cuando se usa un catalizador ácido como el descrito anteriormente es en cada caso de 20 a 250°C, en particular preferiblemente de 50 a 180°C y muy en particular preferiblemente de 100 a 160°C.

25 La relación del catalizador ácido y el compuesto de fórmula general (II) está preferiblemente en el intervalo de 1:200 a 1:1, en particular de 1:4 a 1:2.

Después de la deshidratación, el catalizador se puede separar de la mezcla de reacción de una forma sencilla, preferiblemente por filtración. El compuesto particular de fórmula general (VII) obtenido se puede aislar y/o purificar por métodos convencionales conocidos por el experto en la técnica.

30 Alternativamente, la etapa de deshidratación (b') también se puede llevar a cabo sometiendo un compuesto de fórmula general (II) a un exceso de cloruro de tionilo, opcionalmente en un medio de reacción, preferiblemente en un medio de reacción seleccionado del grupo que consiste en éter dietílico, tetrahidrofurano, tolueno, 2-metiltetrahidrofurano, dioxano, terc-butil metil éter y mezclas de los mismos, y posterior calentamiento de la mezcla de reacción así obtenida de 40°C a 120°C, preferiblemente de 80°C a 120°C.

La hidrogenación de la etapa (b'') también se puede realizar mediante catálisis heterogénea con hidrógeno. El hidrógeno preferiblemente está en forma gaseosa, aunque también es posible que al menos una parte del mismo esté disuelto en una fase líquida.

40 Catálisis heterogénea en el contexto de la presente invención significa que los catalizadores usados en la etapa (b'') están en cada caso en estado sólido de agregación.

45 Preferiblemente, el catalizador heterogéneo usado para la hidrogenación en la etapa (b'') según la presente invención contiene uno o más metales de transición, estos metales se pueden seleccionar preferiblemente del grupo que consiste en Cu, Ag, Au, Zn, Cd, Hg, V, Nb, Ta, Cr, Mo, W, Fe, Ru, Os, Co, Rh, Ir, Ni, Pd, Pt, en particular preferiblemente del grupo que consiste en Ru, Rh, Pd, Pt y Ni.

50 Los catalizadores correspondientes pueden contener preferiblemente uno o más de los metales de transición mencionados anteriormente en el mismo o diferentes estados de oxidación. También puede ser preferible que los catalizadores correspondientes contengan uno o más de los metales de transición mencionados anteriormente en dos o más estados de oxidación diferentes.

55 La preparación de catalizadores dopados con metales de transición se puede llevar a cabo por procedimientos convencionales conocidos por el experto en la técnica.

60 Preferiblemente, el catalizador usado para la hidrogenación en la etapa (b'') se selecciona del grupo que consiste en níquel Raney, paladio, paladio sobre carbono (1 - 10% en peso, preferiblemente 5% en peso), platino, platino sobre carbono (1 - 10% en peso, preferiblemente 5% en peso), rutenio sobre carbono (1 - 10% en peso, preferiblemente 5% en peso), y rodio sobre carbono (1 - 10% en peso, preferiblemente 5% en peso), más preferiblemente se usa paladio sobre carbono (1 - 10% en peso, preferiblemente 5% en peso) como catalizador para la hidrogenación en la etapa (b'').

65 Los compuestos de fórmula general VII o III usados en la etapa (b'') según la presente invención están preferiblemente en fase líquida y, para ese fin, preferiblemente se mezclan o se disuelven en un medio de

reacción que es líquido en las condiciones de reacción particulares.

5 Ejemplos de medios de reacción adecuados son metanol, etanol, isopropanol, n-butanol, n-propanol, tolueno, heptano, hexano, pentano, ácido acético, acetato de etilo, ácido fórmico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y mezclas de los mismos. Más preferiblemente se usa etanol como medio de reacción en la etapa (b"). Por supuesto, en los procedimientos según la presente invención también se pueden usar mezclas o sistemas multifásicos que comprenden dos o más de los líquidos mencionados anteriormente. También es posible una reacción en CO₂ supercrítico como disolvente.

10 Los parámetros de reacción para la hidrogenación heterogénea en la etapa (b"), tales como por ejemplo la presión, temperatura o tiempo de reacción, pueden variar en un amplio intervalo.

Preferiblemente, la temperatura durante la hidrogenación heterogénea en la etapa (b") es en cada caso de 0 a 250°C, en particular preferiblemente de 15 a 180°C y muy en particular preferiblemente de 15 a 30°C.

15 La hidrogenación heterogénea en la etapa (b") se puede llevar a cabo preferiblemente a presión reducida, a presión normal o a presión elevada, preferiblemente en el intervalo de 1 a 300 bar. Se prefiere en particular llevar a cabo las reacciones a presión en el intervalo de 2 a 10 bar, en particular de 4 a 10 bar.

20 El tiempo de reacción puede variar dependiendo de diversos parámetros, tales como por ejemplo la temperatura, presión, naturaleza del compuesto que se va a hacer reaccionar o las propiedades del catalizador, y lo puede determinar el experto en la técnica para el procedimiento en cuestión usando ensayos preliminares.

25 También es posible la extracción continua de muestras para vigilar la reacción, por ejemplo mediante métodos de cromatografía de gases, opcionalmente en combinación con la regulación de los correspondientes parámetros del procedimiento.

30 La cantidad total del(de los) catalizador(es) usado(s) depende de varios factores, tales como, por ejemplo, la relación del componente catalíticamente activo a cualquier material inerte presente, o la naturaleza de la superficie del(los) catalizador(es). La cantidad óptima de catalizador(es) para una reacción particular la puede determinar el experto en la técnica usando ensayos preliminares.

35 El compuesto particular de fórmula general (III) obtenido se puede aislar y/o purificar por métodos convencionales conocidos por el experto en la técnica.

En otra realización de la invención, la etapa b) (esquema 1) es una reacción de sustitución directa del grupo OH por H, preferiblemente llevada a cabo en una reacción en un solo recipiente. Más preferiblemente un OH⁻ se sustituye por H⁺.

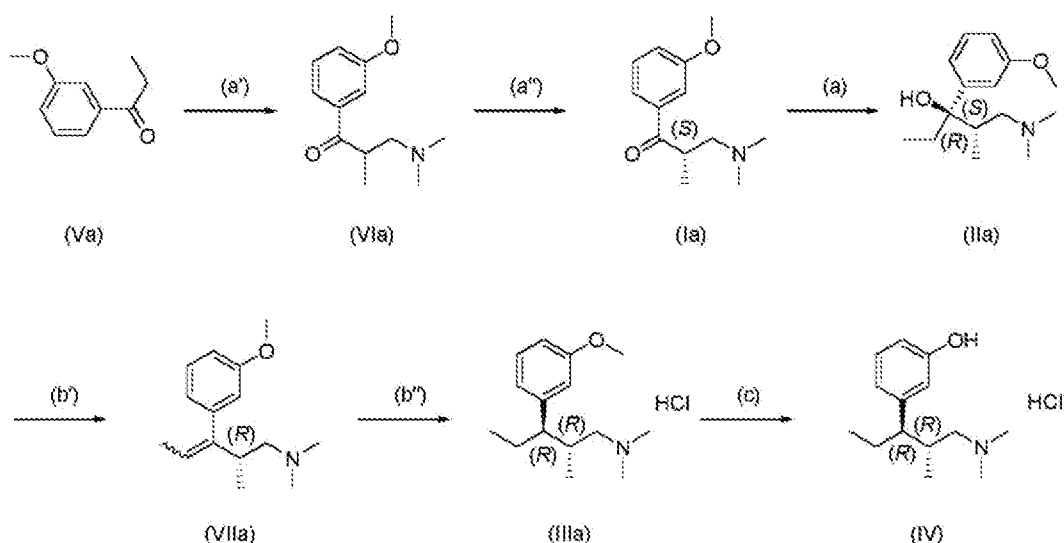
40 Cada una de las etapas según la invención se puede llevar a cabo de forma discontinua (por lotes) o de forma continua, prefiriéndose el procedimiento discontinuo.

45 Como reactor para el procedimiento discontinuo se considera, por ejemplo, un reactor de suspensión, y para el procedimiento continuo un reactor de lecho fijo o un reactor de bucle.

A continuación se describe un procedimiento para la preparación de hidrocloreuro de (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol.

Ejemplo

50 Preparación de hidrocloreuro de (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol



Etapa (a'): Preparación de 3-(dimetilamino)-1-(3-metoxifenil)-2-metilpropan-1-ona (VIa)

- 5 Se disolvieron 1-(3-metoxifenil)propan-1-ona (16,42 kg, 100 mol), hidrocloreuro de dimetilamina (8,97 kg, 110 mol), paraformaldehído (3,30 kg, 110 mol) y ácido clorhídrico acuoso (32% en peso, 1,14 kg) en etanol en atmósfera de nitrógeno en un recipiente de doble camisa de 100 L (L = litro) equipado con un agitador de impulsor eléctrico, un tubo de paso de gas, un equipo de medición de temperatura Pt100 y un sistema de enfriamiento/calentamiento basado en aceite. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 horas, se enfrió a 25°C en el espacio de 3,5 horas y se agitó durante 1 hora a esa temperatura. La suspensión se separó mediante una centrífuga y se lavó tres veces con 7 L de acetona cada una. El hidrocloreuro de 3-(dimetilamino)-1-(3-metoxifenil)-2-metilpropan-1-ona se disolvió en agua (12,5 L) y terc-butil metil éter (8,5 L) y se agitó a temperatura ambiente.

- 15 Se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio (32% en peso) hasta que se alcanzó un valor de pH entre 10,0 y 10,5 y se dejó que las fases se separaran. La fase orgánica se separó por destilación a presión reducida hasta que a una temperatura de 40°C se alcanzó una presión de 5 mbar. La 3-(dimetilamino)-1-(3-metoxifenil)-2-metilpropan-1-ona se obtuvo como un aceite amarillo pálido (20,75 kg, 94%) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa (a''): Preparación de (S)-3-(dimetilamino)-1-(3-metoxifenil)-2-metilpropan-1-ona (Ia)

1. a. Preparación de (2R,3R)-O,O'-dibenzoiltartrato de la (S)-3-(dimetilamino)-1-(3-metoxifenil)-2-metilpropan-1-ona en acetona

- 25 Se disolvió monohidrato de ácido (2R,3R)-O,O'-dibenzoiltartárico (189,1 g, 0,5 mol) en acetona (550 ml) en una planta de reacción de 2 L equipada con un agitador mecánico, un equipo de medición de temperatura y un baño de aceite y se añadió 3-(dimetilamino)-1-(3-metoxifenil)-2-metilpropan-1-ona (110,6 g, 0,5 mol). La mezcla de reacción se calentó de 35°C a 40°C durante 27 horas y se dejó enfriar a 25°C. La suspensión se separó con sifonado y se obtuvo el (2R,3R)-O,O'-dibenzoiltartrato de la (S)-3-(dimetilamino)-1-(3-metoxifenil)-2-metilpropan-1-ona como un sólido incoloro (233,2 g, 80,5%, ee 96,9%, ee = exceso enantiomérico).

1. b. Preparación de (2R,3R)-O,O'-dibenzoiltartrato de (S)-3-(dimetilamino)-1-(3-metoxifenil)-2-metilpropan-1-ona en acetona/metanol

- 35 Se disolvió monohidrato de ácido (2R,3R)-O,O'-dibenzoiltartárico (2,1 kg, 5,5 moles) en una mezcla de metanol (555 ml) y acetona (3340 ml) en un recipiente de doble camisa de 10 L equipado con un agitador de impulsor eléctrico, un tubo de paso de gas, un equipo de medición de temperatura Pt100 y un sistema de enfriamiento/calentamiento basado en aceite y se añadió 3-(dimetilamino)-1-(3-metoxifenil)-2-metilpropan-1-ona (1,23 kg, 5,56 mol). La mezcla de reacción se calentó de 35°C a 40°C durante 24 horas y se dejó enfriar a 25°C. La suspensión se separó con sifonado y se obtuvo el (2R,3R)-O,O'-dibenzoiltartrato de (S)-3-(dimetilamino)-1-(3-metoxifenil)-2-metilpropan-1-ona como un sólido incoloro (2,38 kg, 74%, ee 98,4%).

2. Preparación de (S)-3-(dimetilamino)-1-(3-metoxifenil)-2-metilpropan-1-ona (Ia)

- 45 El (2R,3R)-O,O'-dibenzoiltartrato de (S)-3-(dimetilamino)-1-(3-metoxifenil)-2-metilpropan-1-ona (968 g, 1,67

mmol, ee 98%) se suspendió en terc-butil metil éter (6 L) en un recipiente de doble camisa de 10 L equipado con un agitador de impulsor eléctrico, un tubo de paso de gas, un equipo de medición de temperatura Pt100 y un sistema de enfriamiento/calentamiento basado en aceite y se añadió dietilamina (384 g, 5,25 mol). La mezcla de reacción se agitó de 20°C a 25°C durante 90 minutos y se separó con sifonado un sólido. El filtrado se concentró a una temperatura de 40°C al vacío hasta que se alcanzó una presión de 4 mbar. La (S)-3-(dimetilamino)-1-(3-metoxifenil)-2-metilpropan-1-ona se obtuvo en forma de un aceite incoloro (356,7 g, 96,5%, ee 98%).

Etapa (a): Preparación de (2S,3R)-1-(dimetilamino)-3-(3-metoxifenil)-2-metilpentan-3-ol (IIa)

1. Se suspendieron virutas de magnesio (93,57 g, 3,85 mol) en éter etílico seco (2 L) en un recipiente de doble camisa de 10 L equipado con un agitador de impulsor eléctrico, un tubo de paso de gas, un equipo de medición de temperatura Pt100 y un sistema de enfriamiento/calentamiento basado en aceite y se añadió bromuro de etilo (25 g, 0,23 mol). Una vez iniciada la reacción, se añadió bromuro de etilo adicional (438,6 g, 4,02 moles) en el espacio 90 minutos por debajo de una temperatura de 35°C y la mezcla de reacción se agitó durante otra hora. La mezcla de reacción se enfrió de 10°C a 15°C, se añadió (S)-3-(dimetilamino)-1-(3-metoxifenil)-2-metilpropan-1-ona (774,6 g, 3,5 mol, ee 98%) disuelto en éter dietílico (0,8 L) y la mezcla de reacción se agitó durante otras dos horas. La mezcla de reacción se enfrió a 5°C y se añadió solución acuosa de hidrogenosulfato de amonio (10% en peso, 2 L). Se separaron las fases y la fase orgánica se concentró al vacío a 40°C hasta que se alcanzó una presión de 5 mbar. El (2S,3R)-1-(dimetilamino)-3-(3-metoxifenil)-2-metilpentan-3-ol (862,3 g, 98%) se obtuvo como un aceite incoloro (ee 98%).

2. La (S)-3-(dimetilamino)-1-(3-metoxifenil)-2-metilpropan-1-ona (774,6 g, 3,5 moles, ee 95%) se disolvió en tetrahidrofurano seco (800 ml) en un recipiente de doble camisa de 10 L, equipado con un agitador de impulsor eléctrico, un tubo de paso de gas, un equipo de medición de temperatura Pt100 y un sistema de enfriamiento/calentamiento basado en aceite y se añadió bromuro de etilmagnesio (2 L, 2 M en THF) a una temperatura de 15°C en el espacio de 2 horas. La mezcla de reacción se agitó durante dos horas a esa temperatura, se enfrió a 5°C y se añadió solución acuosa de hidrogenosulfato de amonio (10% en peso, 2 L). Se separaron las fases y la fase orgánica se concentró al vacío a 40°C hasta que se alcanzó una presión de 5 mbar. El (2S,3R)-1-(dimetilamino)-3-(3-metoxifenil)-2-metilpentan-3-ol (871,1 g, 99%) se obtuvo en forma de un aceite incoloro (ee 95%).

Etapa (b'): Preparación de (R)-3-(3-metoxifenil)-N,N,2-trimetilpent-3-en-1-amina (VIIa)

1. El (2S,3R)-1-(dimetilamino)-3-(3-metoxifenil)-2-metilpentan-3-ol (754,1 g, 3 moles, ee 95%) se disolvió en acetona (5 L) en un recipiente de doble camisa de 10 L equipado con un agitador de impulsor eléctrico, un tubo de paso de gas, un equipo de medición de temperatura Pt100 y un sistema de enfriamiento/calentamiento basado en aceite. Se transfirió cloruro de hidrógeno (110 g, 3,0 mol) en el espacio de 15 minutos a una temperatura de 15°C a través de la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se enfrió de 0°C a 5°C y después de 24 horas a esa temperatura se separó con sifonado. El producto se almacenó a 40°C y 10 mbar durante 14 horas en una estufa de secado. El hidrocloreto de (2S,3R)-1-(dimetilamino)-3-(3-metoxifenil)-2-metilpentan-3-ol se obtuvo en forma de un sólido incoloro (722,3 g, 83,7%, ee 100%).

2. El hidrocloreto de (2S,3R)-1-(dimetilamino)-3-(3-metoxifenil)-2-metilpentan-3-ol obtenido como se describe anteriormente se puso en un matraz de tres bocas de 250 ml equipado con un termómetro, un agitador de aire comprimido mecánico, un refrigerante de reflujo y un baño de aceite, y se añadió una solución acuosa de cloruro de hidrógeno (150 ml, 36% en peso). La mezcla de reacción se calentó a 55°C durante 5 horas y se dejó enfriar a 20°C. Se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio (33% en peso) mientras se enfriaba hasta que se alcanzó un valor de pH de 11. Se añadió acetato de etilo (150 ml), la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos, se separaron las fases y se eliminó el acetato de etilo al vacío a 60°C hasta que se alcanzó una presión de 10 mbar. La (R)-3-(3-metoxifenil)-N,N,2-trimetilpent-3-en-1-amina (21 g, 90%) se obtuvo como un residuo oleoso (relación Z/E 4,5:1).

Etapa (b''): Preparación de hidrocloreto de (2R,3R)-3-(3-metoxifenil)-N,N,2-trimetilpentan-1-amina (IIIa)

1. Se disolvió (R)-3-(3-metoxifenil)-N,N,2-trimetilpent-3-en-1-amina (5 kg, 21,43 mmol) en etanol seco (13 L) a una temperatura de 25°C y una frecuencia de agitación rotacional de 850 ± 150 por minuto en un aparato de hidrogenación de doble camisa equipado con una tapa montada estacionaria que tiene un suministro de hidrógeno y nitrógeno, un agitador de gasificación eléctrico, equipo de medición de temperatura Pt100, ventana de inspección y controlador de gas "Büchi bpc". El aparato de hidrogenación se inundó con nitrógeno. Se suspendió paladio sobre carbón (375 g, 5% en peso) en cloruro de hidrógeno acuoso (675 g, 32% en peso) y se añadió a la mezcla de reacción. El aparato de hidrogenación se inundó de nuevo con nitrógeno y la reacción se llevó a cabo a una presión principal de hidrógeno de 5 bar y una presión interna de hidrógeno de 1 bar hasta que se completó la reacción. El aparato de hidrogenación se inundó con nitrógeno y el catalizador se separó por filtración sobre un filtro de una capa con tierra de filtración. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se recogió en acetato de etilo y se añadió hidróxido sódico acuoso (10% en peso, 3,7 L) a 20°C hasta que se

alcanzó un valor de pH de 10 a 12. La fase orgánica se concentró al vacío de 45°C a 50°C hasta que se alcanzó una presión de 5 mbar. El residuo oleoso era una mezcla de (2R,3R)-3-(3-metoxifenil)-N,N,2-trimetilpentan-1-amina y (2R,3S)-3-(3-metoxifenil)-N,N,2-trimetilpentan-1-amina (4,5 kg, 95%, relación 5,5 (R,R):1 (R,S)).

- 5 2. Una mezcla de (2R,3R)-3-(3-metoxifenil)-N,N,2-trimetilpentan-1-amina y (2R,3S)-3-(3-metoxifenil)-N,N,2-trimetilpentan-1-amina (10 kg, 42,56 mol, relación 5,5:1) se disolvió en acetona (50 L) en un recipiente de doble
camisa de 100 L equipado con un agitador de impulsor eléctrico, un tubo de paso de gas, un equipo de medición
de temperatura Pt100 y un sistema de refrigeración/calefacción basado en aceite. Se transfirió cloruro de
10 hidrógeno (1,55 kg, 42,51 mol) en el espacio de 15 minutos a una temperatura de 5°C a 25°C a través de la
mezcla de reacción. La mezcla de reacción se enfrió de 0°C a 5°C y se centrifugó después de 2 horas de
agitación. El sólido húmedo se puso en un recipiente con agitación, se añadió acetona (30 L) y la mezcla de
reacción se calentó a reflujo durante 15 minutos. Después de enfriar de 15°C a 20°C, el producto se centrifugó
y se almacenó de 40°C a 50°C y 150 mbar durante 14 horas en una estufa de secado. El hidrocloreuro de
15 (2R,3R)-3-(3-metoxifenil)-N,N,2-trimetilpentan-1-amina (7,17 kg, 63%) se obtuvo como un sólido incoloro con
un exceso diastereomérico de 100%.

Etapla (c): Preparación de hidrocloreuro de (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol (IV)

1. Se disolvió el hidrocloreuro de (2R,3R)-3-(3-metoxifenil)-N,N,2-trimetilpentan-1-amina (5 kg, 18,4 mol) en
20 ácido metanosulfónico (19,5 L) en un recipiente de doble camisa de 100 L equipado con un agitador de impulsor
eléctrico, un tubo de paso de gas, equipo de medición de temperatura Pt100 y un sistema de
enfriamiento/basado en aceite y se añadió metionina (3,35 kg, 22,5 mol). La mezcla de reacción se agitó a una
temperatura de 75°C a 80°C durante 16 horas, se enfrió de 15°C a 25°C y se añadió lentamente agua (12,5 L)
a esa temperatura. Se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio (aprox. 28 L, 32% en peso) hasta que se
25 alcanzó un valor de pH de 10 a 12 mientras se mantenía la temperatura por debajo de 50°C. Se añadió acetato
de etilo (15 L) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a una frecuencia de agitación rotacional de
150 por minuto. Se separaron las fases y la fase orgánica se lavó con agua (15 L). Se añadió carbón activado
(0,05 kg) a la fase orgánica y se separó por filtración después de 30 minutos de agitación. El disolvente se
30 eliminó al vacío a una temperatura de 40°C a 50°C hasta que se alcanzó una presión de 50 mbar. El residuo
se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

2. El residuo obtenido como se describe anteriormente se disolvió en acetona (25 L) mientras se agitaba y se
transfirió cloruro de hidrógeno (0,78 kg, 21,4 mol) a través de la mezcla de reacción a una temperatura de 20°C
a 25°C. La suspensión se agitó durante 3 horas a una temperatura de 0°C a 5°C y se centrifugó. Se añadió
35 isopropanol (35 L) al sólido húmedo en un recipiente de reacción y la mezcla de reacción se calentó a reflujo
durante 15 minutos. La mezcla de reacción se enfrió de 0°C a 5°C y se agitó durante 3 horas a esa temperatura.
Después de centrifugación, el producto se almacenó de 30°C a 40°C y 150 mbar durante 16 horas en una
estufa de secado. El hidrocloreuro de (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol (4,18 kg, 88%) se
obtuvo como un sólido incoloro con una pureza de 100%.

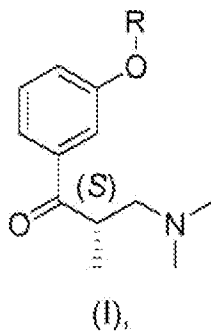
40

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol, o una sal de adición de ácido del mismo, que comprende la etapa de

5

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (I),

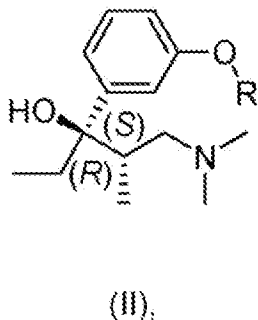


10 en donde R representa metilo o bencilo,

con haluro de etilmagnesio en un medio de reacción inerte en condiciones de Grignard,

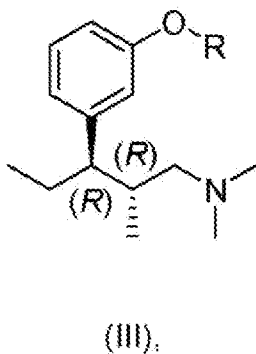
(b) transferir el compuesto así obtenido de fórmula general (II),

15



en donde R tiene el significado definido anteriormente,

20 a un compuesto de fórmula general (III),



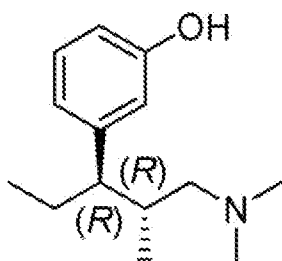
en donde R tiene el significado definido anteriormente,

25

opcionalmente en forma de una sal de adición de ácido,

(c) desproteger el compuesto así obtenido de fórmula general (III) para obtener el (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol de fórmula (IV),

30



(IV),

(d) opcionalmente convertir el (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol así obtenido en una sal de adición de ácido.

5

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que R representa metilo.

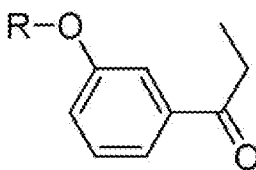
3. Un procedimiento según la reivindicación 1 o 2, caracterizado por que el haluro de etilmagnesio usado en la etapa (a) es el cloruro o bromuro.

10

4. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por que el medio de reacción inerte se selecciona del grupo que consiste en éter dietílico, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, terc-butil metil éter, éter diisopropílico o cualquier mezcla de los mismos.

15

5. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por que se obtuvo un compuesto de fórmula general (I) (a') haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general (V),

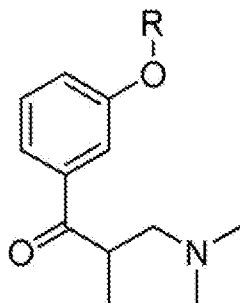


(V),

20 en donde R representa metilo o bencilo,

con hidroccloruro de dimetilamina y paraformaldehído en un medio de reacción inerte en condiciones de Mannich y

25 (a'') posterior resolución del compuesto así obtenido de fórmula general (VI),

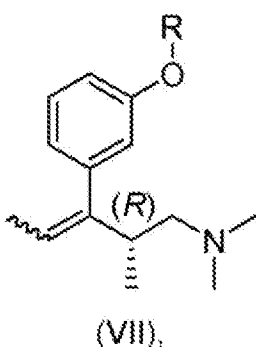


(VI),

en donde R tiene el significado definido anteriormente.

30

6. Un procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado por que R representa metilo.
7. Un procedimiento según la reivindicación 5 o 6, caracterizado por que la resolución en la etapa (a") se lleva a cabo haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general (VI) con un ácido quiral seleccionado del grupo que consiste en ácido L-(-)-dibenzoiltartárico, ácido L-(-)-dibenzoiltartárico·H₂O y ácido D-(-)-tartárico, posterior separación de la sal así obtenida y liberación del correspondiente compuesto de fórmula general (I) en forma de la base libre.
8. Un procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado por que la resolución se lleva a cabo en un medio de reacción alcohólico seleccionado del grupo que consiste en metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol y cualquier mezcla de los mismos.
9. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado por que la transferencia según la etapa (b) se lleva a cabo (b') sometiendo el compuesto de fórmula general (II) a deshidratación y (b'') hidrogenación del compuesto así obtenido de fórmula general (VII),



- en donde R representa metilo o bencilo,
- usando un catalizador adecuado en un medio de reacción inerte en presencia de hidrógeno, caracterizado por que el medio de reacción se selecciona del grupo que consiste en éter dietílico, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, terc-butil metil éter, éter diisopropílico o cualquier mezcla de los mismos.
10. Un procedimiento según la reivindicación 9, caracterizado por que R representa metilo.
11. Un procedimiento según la reivindicación 9 o 10, caracterizado por que después de la etapa de deshidratación (b'), la hidrogenación en la etapa (b'') se realiza mediante catálisis homogénea.
12. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, caracterizado por que la etapa de deshidratación (b') es catalizada por ácido.
13. Un procedimiento según la reivindicación 12, caracterizado por que el ácido se selecciona del grupo que consiste en ácido fórmico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido bromhídrico o cualquier mezcla de los mismos.
14. Un procedimiento según la reivindicación 9 o 10, caracterizado por que la hidrogenación de la etapa (b'') se realiza mediante catálisis heterogénea y el catalizador usado para la hidrogenación se selecciona del grupo que consiste en níquel Raney, paladio, paladio sobre carbono, platino, platino sobre carbono, rutenio sobre carbono o rodio sobre carbono.
15. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado por que la etapa b) es una reacción de sustitución directa del grupo OH por H, preferiblemente llevada a cabo en una reacción en un solo recipiente.